FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

N° 24

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Robert STEMPFER

né le 6 Octobre 1933 à Strasbourg (Bas-Rhin)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES CANCERS SECONDAIRES DU PANCREAS

(A propos de quatre cas de métastases pancréatiques d'epithélioma bronchique à petites cellules)

Président : Mr. Jean BERNARD, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Robert STEMPFER

né le 6 Octobre 1933 à Strasbourg (Bas-Rhin)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES CANCERS SECONDAIRES DU PANCREAS

(A propos de quatre cas de métastases pancréatiques d'epithélioma bronchique à petites cellules.)

Président : Mr. Jean BERNARD, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V^e

R. GEN.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

1-10-1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . **Léon BINET.**
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. . . . . . **Jean VERNE.**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
» » (Profr à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Profr à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Profr à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	N.
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N.
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N.
Embryologie	GIROUD (A.)
» (Profr à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
» » (Profr à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
» (Profr à titre personnel)	BRUMPT (L. C.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
» » (Profr à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
» (Profr à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
» (Profr à titre personnel)	BARGETON (D.)
» (» »)	PARROT (J)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
» » (Profr à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)
Thérapeutique	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A).
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)

	MM.
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.)
Pathologie exotique	FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.) SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. KELLERSHOHN
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	GERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.), m.c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) ANELINE (A), pr. s. ch. HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . M. LENA (J.)

Secrétaires . . . . . Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)

Conservateur en Chef . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Femme,

A ma Mère,

A mon Père,

A tous les Miens,

A tous mes amis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538122_0013

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Professeur de Cancérologie Médicale et Sociale
Officier de la Légion d'Honneur.

En lui exprimant notre respectueuse reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la précidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Jean SALLET

Médecin de l'hôpital Tonon
Professeur au Collège de Médecine des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

Il nous a inspiré et aidé dans l'élaboration de cette thèse avec une grande bienveillance.

Qu'il nous permettre de lui adresser ici l'hommage de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur J. CHOME

Anatomo-Pathologiste de l'Hôpital Saint-Louis

Ses conseils d'anatomo-pathologiste nous ont été précieux pour la rédaction de cet ouvrage.

Qu'il trouve ici l'expression de notre vive reconnaissance.

A Monsieur P. ZEITOUN

Interne des Hôpitaux de Paris

En lui exprimant nos remerciements pour l'aide amicale qu'il nous a toujours apportée dans l'élaboration de cette thèse.

A MES MAITRES D'EXTERNAT :

Monsieur le Docteur SAUVAGE

Monsieur le Docteur LE BRIGAND

Monsieur le Professeur agrégé CAUCHOIX

Monsieur le Professeur MERKLEN

Monsieur le Docteur BLOCH-MICHEL

Monsieur le Docteur PERON

Monsieur le Professeur agrégé ROSSIER

En leur exprimant notre reconnaissance
respectueuse pour les enseignements qu'ils
nous ont dispensés dans leurs services.

I N T R O D U C T I O N

L'origine de cette étude réside en une observation particulièrement intéressante que le Docteur SALLET a bien voulu nous confier.

Il s'agit d'un cas de cancer métastatique du pancréas d'origine bronchique simulant cliniquement une néoplasie primitive de cette glande. L'atteinte médiastinale fût une découverte d'autopsie et l'étude histologique seule permit d'affirmer que la tumeur bronchique était primitive, et la tumeur pancréatique secondaire, en montrant qu'il s'agissait d'un cancer à petites cellules.

Cette constatation ne manquait pas d'intérêt à elle seule, si l'on songe à la rareté des métastases dans le pancréas, tout au moins d'après les traités classiques.

Aussi le Docteur SALLET et ses collaborateurs (voir bibliographie) ont ils eu l'idée de vérifier la fréquence de tels faits en dressant la statistique des cas de tumeurs pancréatiques soumis à l'examen du Laboratoire Central d'Anatomo-pathologie de l'Hôpital Saint Louis.

Ils eurent la surprise de découvrir trois autres cas de métastases pancréatiques d'épithéliomas bronchiques à petites cellules : deux ont donné un tableau clinique d'ictère par rétention qui avait fait poser le diagnostic de cancer primitif du pancréas, la métastase du troisième fût une découverte d'autopsie.

Il nous a paru intéressant de reprendre l'étude de ces cas, en comparant nos constatations aux données fournies par les publications consacrées à ce sujet.

Nous avons suivi la chronologie des faits et divisé notre ouvrage en trois chapitres :

- Dans un premier chapitre nous exposons nos quatre observations que nous faisons suivre d'une étude synthétique.

- Dans un deuxième chapitre nous passons en revue la littérature médicale pour avoir un aperçu sur les métastases du cancer bronchique à petites cellules et sur la fréquence et les diverses origines du cancer secondaire du pancréas.

- Dans un troisième chapitre nous analysons la statistique établie à l'hôpital Saint-Louis et nous constatons que la fréquence du cancer secondaire du pancréas semble plus élevée que ne le voudraient les notions classiques.

oOo

CHAPITRE PREMIER

ETUDE ANATOMO-CLINIQUE DE NOS QUATRE OBSERVATIONS

- I -

NOS OBSERVATIONS ANATOMO-CLINIQUES

OBSERVATION N° 1 (Service du Dr. SALLET)

Monsieur VAL... , âgé de 58 ans est admis le 5 Octobre 1959 à l'hôpital Saint-Louis pour troubles digestifs avec altération rapide de l'état général.

Depuis quatre mois il se plaint de douleurs épigastriques avec vomissements survenant au cours ou à la fin des repas. Il a maigri de dix-neuf kilogrammes en cinq mois et l'asthénie est considérable.

Antécédents :

On retrouve dans les antécédents une tuberculose pulmonaire du sommet gauche, bacillifère, traitée récemment en sanatorium. Il faut également signaler que ces derniers mois le malade a présenté à quatre reprises, une perte de conscience brutale durant une demi-heure à une heure, sans aucun signe caractérisant une comitialité.

Le malade venait de quitter un établissement de post-cure depuis environ un mois quand débuta la maladie actuelle.

Examen clinique :

A l'examen de cet homme asthénique et dénutri on découvre un épanchement pleural gauche, d'abondance moyenne. Le foie déborde de trois travers de

doigts le rebord costal sur la ligne mammelonnaire droite, sa surface est tout à fait lisse, son bord antérieur dur mais régulier.

Le reste de l'examen clinique est normal.

Examens complémentaires :

Les examens complémentaires donnent les résultats suivants :

- la numération globulaire montre une légère anémie et une hyperleucocytose modérée.
- la vitesse de sédimentation est très accélérée : 1 heure = 85 mm
  2 heures= 100 mm
  24 heures= 110 mm
- l'examen des crachats ne montre pas de bacilles acido-alcoolo-résistants.
- l'examen du liquide pleural le révèle de nature inflammatoire, mais ne permet pas non plus de trouver de bacilles de Koch.
- sur les radiographies pulmonaires, on retrouve des lésions parenchymateuses du sommet gauche mais elles ne paraissent pas évolutives.
- sur la série des radiographies gastriques, on note une image de tumeur parfaitement arrondie, régulière, souple et mobile, visible tantôt sur le pylore, tantôt dans l'antre gastrique ou dans la bulbe duodénal.
  L'aspect bénin de cette tumeur l'exclut de toutes les discussions cliniques au sujet de l'affection en cause, manifestement maligne tant par l'aspect du malade que par son évolution.

Evolution :

En effet, malgré un traitement anti-tuberculeux, instauré sans conviction d'ailleurs, l'état du malade empire, l'anorexie étant totale.

Bientôt apparait un subictère qui s'intensifie rapidement. Les examens complémentaires en montrent la nature rétentionnelle par obstruction :

- Bilirubine = 280 mg
- α_2 globuline = 11,80%

- Phosphatases alcalines : 50 unités
- Tests de floculation à peu près normaux.

Le diagnostic de cancer est alors confirmé par l'apparition d'un nodule hépatique sur le bord antérieur de la glande et d'une tuméfaction sphérique perçue dans l'hypochondre gauche, de la taille d'une orange et d'une dureté ligneuse. L'examen laparoscopique affirme le cancer secondaire du foie. L'examen histologique d'un nodule sous-cutané péri-ombilical suggère le diagnostic de cancer à petites cellules.

L'ictère continuant à s'accentuer et en raison de l'intensité du prurit une dérivation par cholecysto-duodénostomie sous anesthésie locale est réalisée. Mais le malade décède deux jours plus tard, soit un mois après son admission à l'hôpital.

Anatomie pathologique macroscopique :

La vérification anatomique montre les éléments suivants :

- dans le médiastin la bifurcation trachéale et surtout la bronche souche gauche sont noyées dans une coulée néo-plasique. Par contre, il n'existe pas de masses néoplasiques dans les poumons.
- au niveau du pancréas une énorme masse très dure est retrouvée dans le cadre duodénal, développée transversalement, adhérant à la face postérieure de l'estomac et correspondant à la tête et au corps du pancréas. A la coupe elle parait liquéfiée en son centre.
- sur le bord antérieur du foie, en dehors de la vésicule qui est tendue, siège un nodule métastatique, ainsi que sur la face inférieure du lobe gauche de la glande. Le hile est libre.
- à l'ouverture de l'estomac, le caractère bénin de la tumeur antro-pylorique se confirme, mais à distance de la région d'adhérence pancréatique on découvre une métastase sur la muqueuse gastrique.
- sur le mésentère on retrouve la tumeur cliniquement perçue dans l'hypochondre gauche.

- chacune des deux glandes surrénales est remplacée par une tumeur lardacée de la taille d'un poing d'enfant.

- sur le cortex rénal on retrouve également plusieurs nodules.

Le diagnostic d'autopsie est alors : cancer pancréatique avec métastases multiples.

Anatomie pathologique histologique :

L'examen histologique des fragments recueillis infirme formellement ce diagnostic en révélant qu'il s'agit d'un cancer à petites cellules d'origine bronchique avec métastases multiples.

- poumon : le fragment pulmonaire n'est reconnaissable que par le cartilage bronchique et un petit reste de muqueuse. Il est largement envahi par un épithélioma à petites cellules tout à fait caractéristique.

- le pancréas d'aspect tumoral est à peu près complètement détruit à la fois par la nécrose massive et par une métastase qui ne laisse subsister aucune structure normale.

- les nodules hépatiques sont des métastases évidentes.

- l'estomac est le siège de deux formations saillantes :

  a - le nodule le plus volumineux, lisse graisseux à la coupe, de siège antral, prépylorique, est un petit lipome exactement situé entre la muscularis mucosae et la musculeuse proprement dite. Il est recouvert d'une muqueuse régulière et absolument normale.

  b - Les nodules les plus petits, durs, blanchâtres, groupés autour d'une lésion ulcéreuse sont des éléments métastatiques développés dans la sous-muqueuse et répondant à une dissémination sanguine de l'épithélioma bronchique.

- Un volumineux ganglion de la chaîne coronaire gastrique ne présente aucun signe d'atteinte épithéliomateuse.

- En plein parenchyme rénal siège une métastase nodulaire d'un épithélioma à petites cellules dont la dissémination est manifestement sanguine.

En résumé, il s'agit d'un ancien tuberculeux porteur d'un cancer bronchique à petites cellules , cliniquement et radiologiquement latent, simulant par son évolution clinique et jusqu'à l'examen anatomique macroscopique, un cancer primitif du pancréas.

OBSERVATION N° 2 (Service du Dr. GUENIN)

Monsieur MAG... âgé de 56 ans, employé dans une fabrique de bottes d'égouttier, entre à l'hôpital le 23 septembre I960 envoyé par son médecin pour ictère par rétention.

Histoire de la maladie :

L'histoire de la maladie débute en juillet I960 par l'apparition d'une asthénie et d'une anorexie progressives et surtout d'une douleur inter-scapulo-vertébrale très vive, tenace dont le caractère le plus notable est d'être nocturne, réveillant parfois le malade, et généralement plus intense lors du décubitus.

Environ deux mois plus tard, soit à la fin du mois d'août, des douleurs sourdes épigastriques et de l'hypochondre droit viennent s'ajouter aux dorsalgies qui persistent et bientôt apparait un ictère conjonctival qui va rapidement s'accentuer et se généraliser. Le malade est apyrétique et on ne retrouve ni frisson, ni crise douloureuse de l'hypochondre droit à court terme.

Au moment de son entrée à l'hôpital, soit un mois après l'apparition de l'ictère, le malade qui avait maigri de onze kilogrammes en trois mois, présente un ictère franc assez foncé avec de discretes lésions de grattage. Les selles sont couleur mastic, les urines foncées, bière brune. Il se plaint surtout de son dos, principalement la nuit et ce n'est que la position debout qui le calme. La température est à 37°9 et ne dépassera jamais ce chiffre tout au long de l'évolution.

Examen clinique :

L'examen clinique montre un foie de consistance ferme, de surface régulière, sensible à la palpation , qui déborde de deux travers de doigt le rebord costal sur la ligne mammelonnaire droite. On ne parvient pas à percevoir la vésicule biliaire dans la région sous-hépatique qui est légèrement douloureuse.

Le reste de l'examen est négatif; la rate ne parait pas augmentée de volume ; il n'existe ni ascite, ni circulation veineuse collatérale, ni ganglion de Troisier. Aucune anomalie rachidienne n'est décelée.

Examens complémentaires :

- Les examens biologiques confirment le diagnostic d'ictère par rétention, notamment l'épreuve d'hyperglycémie provoquée qui est normale.
- La radiographie sans préparation de l'hypochondre droit ne montre pas d'image opaque de lithiase.

Les radiographies du rachis ne montrent aucune image pathologique.

Par contre, les clichés pris après repas baryté sont éloquents et montrent des signes évidents de compression duodénale interessant la partie terminale du premier duodénum et initiale du deuxième duodénum. Tout le genu superius est repoussé en bas et en dedans, présentant un aspect étiré de forme concave vers le haut et vers la droite. Le troisième duodénum est également comprimé et l'angle duodéno-jéjunal est reporté à quatre travers de doigt à gauche de la colonne vertébrale, sur le cliché de face.

Intervention chirurgicale :

Le diagnostic clinique et radiologique est celui de cancer du pancréas et l'intervention chirurgicale décidée a lieu le 8 octobre 1960.

Après une laparotomie médiane sus-ombilicale on découvre un gros foie de cholostase et une vésicule sous tension, avec de nombreuses adhérences. L'estomac et le pédicule hépatique sont normaux. La tête et le corps du pancréas sont le siège d'un cancer diffus et seule la queue est de consistance normale. Une ponction après dégagement de la vésicule ramène une bile très

noire et les clichés après injection de I50 cc de produit opaque (Diodone) par la sonde de Pezzer montrent une grosse dilatation de la voie biliaire principale avec arrêt franc, effilé sur le rachis ne double dérivation est pratiquée :

- anastomose cholecysto-duodénale
- gastro entérostomie iso-péristaltique trans et sous-mésocolique.

L'état du malade en fin d'intervention est précaire, mais les bruits du coeur sont bien perçus, la tension est satisfaisante et le pouls bien frappé. Mais revenu dans son lit, le malade fait une crise d'allure convulsive avec arrêt cardiaque. Ramené en salle d'opération on pratique une thoracotomie après intubation qui fait découvrir un coeur flasque. Après massage et injection d'adrénaline il repart, se régularise mais reste inefficace. Après vingt minutes de mydriase on abandonne et on s'aperçoit alors qu'il existe au niveau du médiastin une grosse coulée néoplasique, juste au-dessus du coeur, noyant la crosse aortique.

Histologie des pièces anatomiques :

Les fragments prélevés sur les divers organes sont envoyés au laboratoire d'anatomie pathologique et leur examen montre la nature histologique suivante:

- Foie : le parenchyme hépatique présente un envahissement par des petites cellules fusiformes en grain de mil très hautement évocatrices d'un épithélioma d'origine bronchique.
- Pancréas On retrouve à ce niveau deux zones distinctes : dans l'une apparait seulement une cyto-nécrose, dans l'autre une prolifération néoplasique de petites cellules comparatives à celles du parenchyme hépatique et semblant bien répondre à une origine bronchique.
- Poumon : l'étude du fragment pulmonaire confirme cette origine. Les alvéoles demeurent bian dessinées mais on constate une prolifération à point de départ bronchique s'accompagnant d'une nécrose importante. Les vestiges bronchiques consistent en des éléments cartilagineux complètement entourés par la prolifération cellulaire.

En conclusion, il s'agit d'un épithélioma broncho-pulmonaire à petites cellules avec métastases hépatiques et pancréatiques.

En résumé ce malade présentait une symptomatologie clinique et anatomique d'un cancer primitif du pancréas. La thoracotomie pour massage cardiaque permit de découvrir une coulée néoplasique médiastinale et le diagnostic exact ne fût donné que par l'examen histologique des prélèvements.

Une autopsie complète n'a pu être pratiquée et on ne possède aucun renseignement sur l'existence éventuelle d'autres métastases.

OBSERVATION N° 3 (Service des Prs Jean BERNARD et BOUVRAIN)

Monsieur POV... âgé de 32 ans entre à l'hôpital Saint-Louis le I5 octobre I958 et présente une affection dont le début remonte à près de cinq mois et dont les premières manifestations cliniques se traduisent par un amaigrissement et une asthénie considérables. Mais bientôt surviennent des douleurs épigastriques post-prandiales précoces. Elles durent deux à trois heures mais on ne note ni vomissement, ni fièvre, ni anorexie importante.

Les radiographies de l'estomac, pratiquées en ville sur prescription du médecin traitant ne montrent pas d'image d'ulcère, mais une image de compression extrinsèque du premier duodénum. On note en effet un rabotage de la grande courbure bulbaire avec un contour dédoublé, dessinant les plis longitudinaux de la muqueuse et concave à droite. L'angle du genu superius est très ouvert malgré la verticalité de la première portion du duodénum due à l'hypotonie de l'estomac.

Malgré le traitement l'asthénie persiste, les douleurs épigastriques sont peu améliorées et l'amaigrissement progresse, quand surviennent des accès d'angiocholite. Des frissons, des douleurs de l'hypochondre droit, de la fièvre, précédent l'apparition d'un ictère qui fonce progressivement . En même temps sont apparues des adénopathies cervicales et axillaires de consis-

tance dure. L'examen cytologique du prélèvement ganglionnaire par ponction permet d'affirmer un processus malin sans pouvoir en préciser la nature. La biopsie ganglionnaire montre un caractère inflammatoire.

On trouve un foie très douloureux, débordant largement les fausses côtes, mais sa surface est régulière.

La radio thoracique montre des images hilaires très denses, bilatérales, débordant sur le parenchyme voisin en travées irrégulières.

L'état du malade ne fait qu'empirer. Toujours ictérique il se cachectise en proie à une dyspnée permanente s'exagérant en accès d'asphyxie. Il est décédé au cours de l'un de ces accès, une semaine après son arrivée à l'hôpital Saint-Louis.

Anatomie macroscopique :

A l'autopsie on note les faits suivants :

- le médiastin et le parenchyme pulmonaire adjacent sont transformés en un bloc dur solidaire. Les deux poumons sont envahis à partir du hile par des coulées de tissu lardacé.
- le péricarde est transformé par des nodules cancéreux en une gangue lardacée.
- le pancréas est très augmenté de volume très dur, sûrement néoplasique.
- on retrouve encore des nodules métastatiques sur les deux capsules surrénales, les reins sont normaux.
- le foie et la rate ne présentent pas de nodules secondaires.

Diagnostic macroscopique : cancer du pancréas avec nombreuses métastases.

Dès le début de la maladie la constatation d'une compression duodénale extrinsèque évoque, entre autres, la possibilité d'un cancer de la tête du pancréas. L'apparition de l'ictère et les signes de dissémination néoplasique semblent en faveur de ce diagnostic, qui certes, n'est pas le seul soulevé

devant un tableau clinique aussi riche, Mais à l'autopsie l'atteinte importante et massive du pancréas, confirme ce diagnostic sur lequel il faut revenir après l'examen histologique affirmant un cancer bronchique à petites cellules.

Anatomie microscopique (8.790 S.L.)

- Au niveau du poumon il existe une importante prolifération néoplasique qui détruit la structure normale de cet organe. Il s'agit d'un épithélioma plus ou moins trabéculaire constitué par des cellules de petite taille plus ou moins ovoïdes.
- Au niveau du coeur il existe un nodule métastatique dans le péricarde. Les cellules présentent le même aspect que celui observé dans le poumon.
- Le pancréas présente un envahissement néoplasique d'origine métastatique.. Il ne s'agit pas d'une tumeur primitive du pancréas à type d'épithélioma glanduliforme mais d'une tumeur typique constituée par de petites cellules en grain de mil..
- Le foie est de morphologie sensiblement normale et ne présente pas de caractère néoplasique visible.
- La rate est normale, par ailleurs on trouve un nodule métastatique typique dans le parenchyme rénal.

Conclusion : Il s'agit de métastases disséminées d'un épithélioma broncho-pulmonaire à petites cellules.

OBSERVATION N° 4 (Service du Pr. Agrégé MACREZ)

Concernant Monsieur V... âgé de 6I ans (I6.623.SL.). Il s'agit d'un malade qui présente un épithélioma bronchique à petites cellules et chez lequel l'autopsie a permis de découvrir une métastase pancréatique. L'histoire de la maladie, la symptomatologie clinique et l'évolution sont assez différentes des trois cas précédents. Aussi avons nous jugé préférable de ne pas détailler l'observation dans ce chapitre afin de pouvoir y revenir plus longuement au moment de l'étude de notre statistique (page 32) où elle trouve tout naturellement sa place.

- II -

ETUDE ANATOMO-CLINIQUE

DISCUSSION CLINIQUE

Dans nos trois observations le cancer bronchique a évolué d'un bout à l'autre sous l'aspect clinique que lui confèrait le développement de la métastase principale localisée au pancréas.

La symptomatologie fonctionnelle était dès le début évocatrice d'une affection de l'appareil digestif. Dans une observation (n° 3) elle se manifeste par des douleurs épigastriques post-prandiales de type ulcéreux. Dans une autre(n° 2) les douleurs de décubitus, dorsales basses, résistant aux thérapeutiques antalgiques ont précédé de deux mois l'apparition de l'ictère. Ces douleurs retrouvées dans les semaines qui précèdent un ictère par rétention sont bien connues et très évocatrices d'une lésion du corps du pancréas. Enfin dans la troisième observation (N° I) les douleurs épigastriques avec vomissements survenant au cours ou à la fin des repas peuvent être rattachées aux difficultés d'évacuation gastrique causées par le lipome sous-muqueux s'engageant dans le défilé pylorique, encore que leur apparition récente et les difficultés de l'interrogatoire puissent faire hésiter sur la cause exacte de la gêne digestive et des vomissements présentés par le malade.

L'ictère est conforme dans deux observations (n° 1 et N° 2) à la description classique de l'ictère par rétention par cancer de la tête du pancréas. Il apparait de façon insidieuse, sans douleurs à court terme dans l'hypochondre droit, sans frissons, sans fièvre, fonçant progressivement et sans rémission .

Dans l'observation numéro 3 des accès de fièvre ont précédé et accompagné l'installation de l'ictère.

Notons encore que dans tous les cas le hile hépatique est libre de toute adénopathie et que cet ictère doit être rapporté à une compression du cholédoque par la tumeur pancréatique. La preuve radiologique n'en a été faite que dans l'observation numéro 2 par la cholangiographie per-opératoire.

Les examens biologiques pratiqués ne font que confirmer le diagnostic d'ictère par rétention.

L'examen radiographique gastro-duodénal après repas baryté a été particulièrement instructif puisqu'il a permis dans deux cas de montrer la compression duodénale, à la phase ictérique dans l'observation numéro 2, à la phase pré-ictérique dans le cas numéro 3, permettant déjà d'évoquer le diagnostic.

L'évolution a été très courte, marquée par une altération rapide de l'état général et les délais entre le début clinique et le décès ont été de quatre mois dans le premier cas, de cinq mois dans la troisième observation. Dans le cas numéro 2, le décès survenant trois mois après le début clinique est dû à l'arrêt cardiaque post-opératoire, mais la diffusion des lésions et leur nature permettent de supposer que la survie n'aurait pas dépassé quelques semaines.

Cette rapidité d'évolution est beaucoup plus conforme à l'évolution du cancer à petites cellules qu'à celle du cancer pancréatique primitif, que nos trois observations ont simulé.

Mais dans ces trois cas aucun symptôme initial n'a permis de soupçonner le cancer bronchique. Deux fois les lésions médiastinales et bronchiques furent une découverte d'autopsie alors que les radiographies pulmonaires prises dans le cas numéro 1, trente jours et dans le cas numéro 2, treize jours avant la mort ne permettaient pas d'en soupçonner l'existence. Ce silence radiologique des lésions médiastinales mérite d'être souligné ici.

Pour LEMOINE (I5 B), dans une étude portant sur vingt six cas de cancers bronchiques primitifs à image thoracique normale au moment du début clinique, la fréquence de ces cancers n'est pas négligeable et serait de 4%.

Le cancer siège alors dans la trachée ou dans une bronche explorable par endoscopie. Dans ces 26 cas il ne relève qu'un seul cancer à petites cellules, ce qui permet de penser que ce type de cancer ne reste pas longtemps latent vu son haut potentiel néoplasique.

Dans la troisième observation les images radiologiques médiastino-parenchymateuses sont accompagnées d'adénopathies périphériques et d'une asphyxie qui emporte le malade. Ici aussi les manifestations thoraciques sont tardives, l'attention étant surtout retenue au début par la symptomatologie épigastrique puis par l'ictère par rétention.

Ainsi le diagnostic de cancer du pancréas est retenu dans les deux premiers cas, discuté dans le troisième; l'existence de métastases médiastino-pulmonaires n'est d'ailleurs pas incompatible avec ce diagnostic. En effet V.K. FRANTZ (I3 B) estime, en se fondant sur une analyse des différentes statistiques parues, que les métastases du pancréas au poumon sont fréquentes.

Pour BELL (1 B) dans une statistique portant, de I9II à I954, sur 609 cas de cancer du pancréas, 26,9% ont donné des métastases pulmonaires. Par ailleurs, on connait des tumeurs malignes du pancréas révélées par leurs métastases médiastinales et pulmonaires (9, 2,22 B) cérébrales, osseuses, cutanées et même par une paralysie oculaire (3 B).

Mais dans nos trois observations, l'atteinte pancréatique est manifeste et vérifiée lors de l'autopsie.

DISCUSSION ANATOMO-PATHOLOGIQUE

- Anatomie macroscopique

L'examen macroscopique du pancréas montre dans les trois cas une masse tumorale englobant la presque totalité de la tête et du corps de la glande.

La zone tumorale d'aspect blanchâtre, lardacée, dure, ne présente jamais de capsule mais tranche assez nettement sur le tissu voisin qui garde sa coloration habituelle. Nous devons constater aussi que la tumeur pancréatique est unique, massive, atteignant la taille d'une orange, voire un peu plus.

La métastase pancréatique n'était d'ailleurs pas isolée et s'associait à d'autres localisations résumées dans le tableau ci-dessous.

	Observation I	Observation II	Observation III
FOIE	+	+	0
RATE	0	0	0
ESTOMAC	+	0	0
REINS	+	?	0
MESENTERE	+	0	0
SURRENALES	+	?	+
PEAU	+	0	0

Ainsi, ces carcinomes secondaires du pancréas ne seraient-ils qu'un des éléments d'une carcinose pluriviscérale métastatique régionale, assez particulière, dans la région rétropéritonéale sus-mésocolique, au cancer bronchique (7 B). Comme les métastases surrénaliennes, quoique plus rarement, ils peuvent en présenter l'expression macroscopique majeure.

- Anatomie microscopique

L'examen microscopique n'est pas le plus fructueux en plein coeur des lésions où la nécrose est importante.

La structure pancréatique normale a complètement disparu ou est remplacée par des cellules claires en voie de nécrose ischémique. Ces images correspondent à l'étouffement du tissu noble par la tumeur maligne.

Dans la zone marginale au contact du tissu pancréatique conservé, on constate des altérations cellulaires typiques qui témoignent de la souffrance du parenchyme envahi.

Les éléments du cancer à petites cellules sont ici aisément reconnaissables : denses, fusiformes avec un cytoplasme étroit, toutes les cellules sont identiques, tassées les unes contre les autres en boyaux qui morcellent les éléments glandulaires normaux.

En dehors de la zone néoplasique les différentes structures du pancréas sont parfaitement reconnaissables. Les tissus d'allure fonctionnelle sont identifiables et comportent tout au plus quelques cellules inflammatoires dans le tissu interstitiel. A mesure qu'on se rapproche du néoplasme, les coulées inflammatoires présentent un aspect fibreux analogue à celui décrit dans les pancréatites chroniques. Elles sont différentes des plages d'ischémie observées en pleine tumeur et s'apparentent aux aspects classiques de cytostéato-nécrose par autolyse qui peuvent être observés dans toutes les affections du pancréas.

Pour terminer l'analyse critique de nos trois observations il nous faut encore préciser deux faits :

- le fait qu'il s'agit bien ici de métastases,
- le fait que ces métastases sont d'origine bronchique.

1 - Il s'agit bien ici de métastases, c'est à dire du développement d'une tumeur à distance d'une autre tumeur dont elle est issue. La distance entre la tumeur primitive et le cancer est telle que toute idée de propagation est ici exclue. On peut discuter les voies qu'ont pu emprunter les cellules malignes pour atteindre un objectif si distant. Des théories veineuses et lymphatiques ont été soutenues. Mais il semble que l'atteinte pancréatique ne soit pas subor-

donnée à une simple extension lymphatique rétrograde, car si parfois les travées épithéliomateuses siègent dans les lacunes lymphatiques, elles se développent plus volontiers au sein même de la charpente mésenchymateuse, sans rapport direct avec le réseau lymphatique. La diffusion des métastases est également un argument contre cette hypothèse et bien que le mécanisme de ces embols cancéreux soit très discuté on peut penser avec la plupart des auteurs qu'il s'agit de métastases empruntant la grande circulation sanguine.

2 - Il s'agit également de montrer que cette tumeur est une métastase d'un cancer bronchique car le diagnostic repose uniquement sur les données histologiques à l'encontre des données de la clinique et de l'autopsie.

Dans nos trois observations l'examen microscopique des diverses tumeurs a montré l'existence d'un tissu néoplasique très particulier , constitué par de petites cellules dont l'origine bronchique est exclusive. Il est souvent difficile en cancérologie d'affirmer le point de départ d'une métastase, mais certains cancers donnent des métastases caractéristiques, identiques au cancer originel; c'est le cas du cancer du rein à cellules claires, le cancer thyroïdien, le cancer bronchique à petites cellules.

Il s'agit donc d'avoir une certitude absolue et il nous paraît opportun de revenir sur le diagnostic histologique positif et différentiel du cancer bronchique à petites cellules.

a - Diagnostic histologique positif :

L'examen microscopique montre des cellules de petite taille, arrondies ou plus souvent ovoïdes ou fusiformes se résumant presque au noyau avec un cytoplasme très discret, foncées, violettes, toujours groupées en plages quelquefois volumineuses, elles sont tassées les unes contre les autres sans stroma propre. En réalité, une étude de celui-ci (réticuline) le met en évidence, élément de différenciation avec le sarcome. La fertilité de ces cellules, comparées aux grains de mil, aux grains d'orge (oat-cells) est telle qu'elles provoquent souvent des plages de nécrose.

b - Diagnostic histologique différentiel :

Il ne faudra pas confondre ces cellules avec celles du lymphosarcome, rondes, à noyau plus gros et plus clair, ni avec les cellules réticulaires à cytoplasme plus abondant et spumeux.

On les différencie aisément des cancers anaplasique d'origine épithéliales comme les épithéliomas à cellules indépendantes, complètement dédifférenciées, dont les éléments sont plus séparés les uns des autres par une fibrose relative ; quelquefois même une des cellules présente une vacuole mucoïde (épithélioma gastrique) toute discussion étant alors exclue. L'aspect du séminome ne prête qu'à peu de discussion, la cellule est plus ronde, plus volumineuse. Enfin, on ne les confond pas avec les cellules par définition fusiformes des sarcomes, beaucoup plus longues, orientées en faisceaux.

Seules certaines formes de cancer primitif du pancréas peuvent présenter quelques difficultés diagnostiques ; ce sont les épithéliomas dédifférenciés par souffrance cellulaire. La fonte du cytoplasme lors de la multiplication cellulaire très rapide peut rapprocher ces éléments du cancer à petites cellules. En fait, si la discussion est possible sur un petit nombre de coupes elle est facilement résolue lorsque les images réalisées en un autre point du cancer primitif, ou sur une métastase, offrent une différenciation suffisante.

oOo

CHAPITRE DEUXIEME

REVUE DE LA LITTERATURE MEDICALE

De telles observations paraissent exceptionnelles si l'on se réfère aux traités classiques où le cancer secondaire du pancréas, métastatique, ne figure qu'en tant que rareté de découverte nécropsique. Pour insérer nos trois observations dans la réalité concrète nous allons rapidement passer en revue quelques travaux parus à ce sujet dans la littérature. Notons tout de suite que si les références statistiques ne manquent pas , les observations anatomo-cliniques sont plus rares. L'énoncé du diagnostic de nos trois observations nous dicte le plan que nous allons suivre dans notre exposé : "cancer bronchopulmonaire à petites cellules révélé par une forme ictérique de cancer secondaire du pancréas". Nous parlerons d'abord de la fréquence des métastases du cancer bronchique à petites cellules , ensuite de la fréquence des cancers secondaires du pancréas et de ses différentes origines, enfin nous rapporterons quelques observations anatomo-cliniques relevées dans la littérature et qui présentent un ou plusieurs caractères communs avec nos trois observations.

- I -

SUR LES METASTASES DU CANCER BRONCHIQUE A PETITES CELLULES

Il ressort des divers travaux que la fréquence des métastases des cancers bronchiques à petites cellules est supérieure à celle des autres cancers bronchiques mais les pourcentages sont extrêmement variables.

- RENAUD (23 B) dans sa thèse estime ce pourcentage à I5% mais cite une revue statistique de LEMOINE dans laquelle la fréquence varie entre 3,9 et 59% suivant les auteurs. Il remarque que le cancer à petites cellules ne se développe que sur les grosses bronches de premier et de deuxième ordre. En parlant des cancers broncho-pulmonaires indifférenciés, il note leur rapprochement clinique et bronchoscopique des cancers à petites cellules et se demande si ces derniers ne sont pas tout simplement une variété encore plus indifférenciée.

- LESCHKE (I6 B) dans une étude histologique de 469 cas de cancer broncho-pulmonaire relevés entre I93I et I954 trouve 2II cancers à petites cellules dont I3,7% ont donné des métastases.

- KISSEL (I2 B) dans une étude sur les métastases du cancer à petites cellules conclut que ce dernier a un pouvoir métastatique bien supérieur au cancer bronchique épidermoïde. Le contrôle anatomique n'a pu être fait que dans un faible pourcentage des cas et il considère les chiffres indiqués comme la limite inférieure du potentiel néoplasique, certaines métastases pouvant rester tout à fait latentes cliniquement. Sur cent cas de cancer broncho-pulmonaire il relève 32 cancers anaplasiques dont I5 avec métastases

(soit 47%) et 68 cancers épidermoïdes dont I4 avec métastases (soit 20%). Il ne signale pas de localisation au pancréas, mais surtout au foie, au système nerveux central, à la moelle osseuse.

- COSIN (6 B) publie chez un homme de 25 ans un cas de cancer à petites cellules avec métastases osseuses multiples donnant des images radiographiques à l'emporte-pièce qui ressemblent à celles d'une myélomatose, avec anémie, thrombopénie et splénomégalie.

S'il existe des cancers broncho-pulmonaires radiologiquement latents au moment de leur début clinique il en existe d'autres révélés par leurs métastases et qui ne sont diagnostiqués que lors de l'autopsie. Ainsi NICAUD rapporte un cas de cancer à petites cellules à métastases osseuses et sous-périostées, multiples où l'on n'a retrouvé la tumeur primitive que lors de l'autopsie (I7 B) Il rapporte un deuxième cas où le malade, hospitalisé pour douleurs ostéo-articulaires, a été traité comme rhumatisant par Thorium X qui a provoqué une anémie pernicieuse rapidement mortelle. L'autopsie a montré un cancer bronchique à petites cellules avec métastases hépatiques, spléniques et surrénales (I8 B).

- II -

SUR LE CANCER SECONDAIRE DU PANCREAS

A - ORIGINE ET FREQUENCE

Les origines des cancers seonndaires du pancréas sont fort diverses et leur fréquence relativement peu élevée.

- Dans une étude portant sur I29 cas avec confirmation anatomique SLOAN et WHARTON (24 B) relèvent I5 cas de cancers secondaires et trouvent les origines suivantes :

CANCER ORIGINEL	CAS	%
ESTOMAC	6	4,6
DUODENUM	2	I,5
POUMONS	2	I,5
FOIE	I	0,7
VESICULE BILIAIRE	I	0,7
CERVIX	I	0,7
OESOPHAGE	I	0,7
THYROIDE	I	0,7

- WILLIS (25-26 B) cite en plus les origines suivantes : cancer du sein., cancer du rein , cancer da la prostate, mélanome malin, chorio-épithélioma, et FRANTZ (I3 B) trouve un cancer primitif de l'épiglotte et un du sinus maxillaire.

La statistique anatomo-pathologique de WILLIS fait état de I5 cas de cancer pancréatique métastatique (blood-born) dont deux cas sont secondaires à un cancer bronchique, sur 500 autopsies de cancéreux. L'origine bronchique est plus fréquente dans la littérature mondiale: dans I20 cas relevés par WILLIS jusqu'en I950, le cancer bronchique tient la première place (32 cas) devant le mélanome (29 cas), le cancer du rein (II cas) et le cancer du sein (11 cas).

- HUGUENIN cite un cas de cancer métastatique dans sa thèse en I928. RENAUD (23 B) également dans une thèse consacrée à I5 cas de cancers bronchiques à petites cellules trouve un cas de métastase pancréatique.

- KIKUTH (11 B) dans une publication signale 11 cas de carcinomes bronchiques primitifs avec métastases pancréatiques et PROBST (2I B) en trouve 4 cas.

B - LES OBSERVATIONS ANATOMO-CLINIQUES

Elles sont bien moins nombreuses et nous paraissent beaucoup plus intéressantes. Nous nous permettnns de résumer quelques observations de cancers pancréatiques secondaires.

a - d'abord d'origine variée

b - ensuite d'origine broncho-pulmonaire.

a - CHOMETTE (5 B) rapporte le cas suivant :

Madame P... 47 ans est traitée en I947 pour épithélioma du col de l'utérus par curiethérapie. Elle est à nouveau hospitalisée neuf ans après

pour une volumineuse métastase pulmonaire du lobe supérieur gauche s'exeavant rapidement. Bientôt elle présente des troubles digestifs importants, se cachectise et décède en juillet I956. L'autopsie découvre une tumeur volumineuse du corps du pancréas et d'autres métastases au niveau de la rate et des reins. L'utérus est normal.

- JONES et CLOVIS (I0 B) rapportent un cas de mélanome malin avec métastase pancréatique et ictère dû à l'envahissement tumoral de l'ampoule de Vater.

- GRAHAM (cité par WILLIS, 25 B) rapporte un cas de diabète survenu au cours de l'évolution d'un cancer du sein et qui coïncide avec un envahissement métastatique du pancréas. Une observation similaire fut récemment rapportée à la société belge d'endocrinologie (I9 B).

- A l'examen histologique d'une tumeur pancréatique cliniquement palpable EYSTEIN JENSSEN (8 B) découvre une récidive survenant quatorze ans après une néphrectomie pour cancer du rein.

- ESAU (cité par WILLIS) a rapporté en I928 le cas d'un ictère par rétention ou l'intervention chirurgicale diagnostiqua un cancer de la tête du pancréas. L'étude anatomique ultérieure démontra que ce cancer était secondaire à un néoplasme de la prostate passé inaperçu.

b - Les observations de cancers broncho-pulmonaires donnant des métastases qui parlent cliniquement sont beaucoup plus rares et nous avons relevé les trois observations suivantes qui présentent des similitudes cliniques avec nos cas.

1 - CHOMETTE et SIMARD (5 B) rapportent les deux observations suivantes :

M. D.... 52 ans est hospitalisé en février I957 pour cancer bronchique du lobe inférieur droit (carcinome épidermoïde indifférencié). Le traitement

par betatron amène une répression nette de la tumeur et en Juin I957 est pratiquée une pneumonectomie. Deux mois après apparaissent des troubles digestifs à type de douleurs épigastriques vives avec vomissements et un ictère qui s'accentue peu à peu. A l'examen on perçoit une tumeur épigastrique profonde soulevée par les battements de l'aorte. La radiographie montre un élargissement du cadre duodénal avec une sténose incomplète du deuxième duodénum. Le malade décède en septembre I957 et à l'autopsie on découvre une masse néoplasique largement nécrosée, infiltrant la totalité du pancréas, et d'autres métastases au niveau des surrénales, de l'endocarde, du cerveau et du corps thyroïde..

Monsieur T...56 ans est hospitalisé en février I955 pour épithélioma bronchique à petites cellules du lobe supérieur droit. La roentgenthérapie amène une rétrocession partielle des images mais doit être abandonnée devant l'apparition de douleurs lombaires et de radiculalgies des membres inférieurs. On découvre alors une métastase de la douzième vertèbre dorsale, à image d'ostéose condensante. Le malade décède en juillet I955 et à l'autopsie on découvre une volumineuse tuméfaction néoplasique intéressant le corps et la tête du pancréas. Cette masse lardacée est flanquée de nombreuses adénopathies, surtout rétropancréatiques. Le foie et les surrénales sont truffés de nodules métastatiques et l'examen histologique montre en plus une dissémination de foyers minime au niveau des reins et de la rate.

2 - Récemment PERAZZO et ses collaborateurs (20 B) ont rapporté une observation qui se rapproche sans doute le plus de nos cas. En voici l'histoire :

" Un homme de 37 ans souffre depuis un an de douleurs épigastriques post-prandiales et dorso-lombaires, lorsqu'il fait une hémoptysie. On découvre alors une image dense du sommet pulmonaire droit mais ni la bronchoscopie ni la broncho-aspiration ne décèlent d'anomalie. Un ictère par rétention survient, précédant de peu le décès.

L'examen anatomique retrouve un cancer bronchique excavé et une métastase massive occupant la tête et le corps du pancréas. On retrouve également des métastases rénales et surrénaliennes bilatérales.

oOo

CHAPITRE TROISIEME

REVUE DE LA STATISTIQUE DE L'HOPITAL SAINT-LOUIS

A PARIS

- I -

FREQUENCE ET ORIGINE DES CANCERS SECONDAIRES DU PANCREAS

Sur quatre vingt dix pièces anatomiques de lésions pancréatiques examinées par le Dr CHOME au laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital Saint-Louis, trente deux lésions malignes du pancréas ont été diagnostiquées et se répartissent comme l'indique le tableau suivant :

NATURE DES TUMEURS		Nombre de cas	%
Epithéliomas primitifs		I8	56,3
Sarcomes indifférenciés type réticulaire		1	3,1
Cancers secondaires par Extension proximale	origine gastrique 4	6	I8,7
	ampulome vatérien 2		
Epithéliomas métastatiques		5	I6,8
Epithéliomas glandulaires		2	6,2

Dès à présent, nous pouvons faire remarquer la fréquence des cancers secondaires qui nous parait assez élevée. Nous y reviendrons après l'étude plus détaillée des observations.

- II -

OBSERVATIONS ANATOMO-CLINIQUES

A - LES EPITHELIOMAS METASTATIQUES

Sur les cinq cas d'épithéliomas métastatiques :

- un cas est secondaire à un épithélioma de la vessie

- quatre cas sont secondaires à un épithélioma bronchique à petites cellules.

a - Métastase pancréatique d'un épithélioma de la vessie :

Le cas suivant est rare et a été rapporté par CHOME dans sa thèse (4 B). Nous nous permettons d'en résumer l'observation :

Monsieur G... âgé de 68 ans consulte en octobre 1952 dans le service du Professeur ABOULKER pour des hématuries datant de 18 mois.

La cystoscopie montre une grosse tumeur infiltrée et nécrosée de la face postérieure de la vessie.

Le 6 décembre 1952 est pratiquée une cystectomie totale. La tumeur est énorme et remplit complètement la cavité vésicale. Elle infiltre toute l'épaisseur de la paroi et atteint le tissu cellulo-graisseux. Elle est classée dans le groupe C2 de JEWETT avec de grosses monstruosités cellulaires (307 S.L.).

Le malade meurt de choc opératoire et une autopsie complète est pratiquée.

On trouve de multiples métastases ganglionnaires le long des chaînes iliaques et aortiques.

- Le pancréas présente sur sa face antérieure un petit nodule assez saillant de la taille d'une noix, de couleur blanchâtre et d'aspect framboisé.

- L'examen histologique de ce nodule montre une tumeur para-malpighienne assez différenciée dont l'origine vésicale est formellement reconnue.

b - Métastases pancréatiques d'épithéliomas bronchiques :

Dans les quatre cas relevés, dans notre statistique, sont inclues les trois observations étudiées au début de cet ouvrage. Notre quatrième observation personnelle est toute récente et bien que les symptômes cliniques aient été différents de nos trois autres observations, elle trouve sa place ici dans ce travail.

OBSERVATION N° 4 (service du Pr. Agrégé MACREZ)

Monsieur V... 6I ans entre le 2I juin I96I à l'hôpital Saint Louis pour troubles neurologiques chez un malade porteur d'un cancer bronchique connu. Cette néoplasie avait été découverte en septembre I960 par un examen radiologique systématique et le malade avait été traité pendant deux mois et demi au cobalt puis par endoxan.

En avril I96I apparaissent des troubles neurologiques de l'hémiface droite suivis de troubles des membres inférieurs et supérieurs droits à type de déficit moteur.

L'examen neurologique objective une atteinte des VIè, VIIè et Vè paires crâniennes et l'hypothèse d'une métastase cérébrale est retenue. L'état général

s'altère rapidement et au début Juillet I96I le malade décède sans avoir jamais présenté de troubles digestifs.

L'autopsie et l'examen histologique des prélèvements (I6.623.S.L.) fournissent les renseignements suivants :

- Poumon : épithélioma typique à petites cellules avec plages de nécrose ischémique, destruction bronchique et atteinte du parenchyme de voisinage.

- Pancréas : on découvre de nombreus nodules néoplasiques typiques siégeant surtout dans la queue du pancréas et une nécrose importante avec foyers hémorragiques. En dehors des zones tumorales, le parenchyme présente des zones inflammatoires à type de pancréatite chronique. Les vaisseaux et les nerfs sont bourrés de cellules néoplasiques.

- Cerveau : absence de nodules métastatiques mais on trouve un oedème méningé avec suffusions hémorragiques et des signes d'ischémie marqués au niveau des noyaux gris centraux.

- Foie ; on découvre des métastases multicentriques, surtout périportales, d'un épithélioma à petites cellules en grain de mil.

En conclusion : il s'agit d'une dissémination hématogène indiscutable d'un épithélioma bronchique à petites cellules .

Cette observation présente un tableau clinique bien différent de nos trois observations précédentes et c'est la cause pour laquelle nous ne l'avons pas étudiée en même temps. En effet, chez ce malade le cancer bronchique était connu et avait été traité. C'est pourquoi l'évolution, qui a duré près de dix mois depuis la découverte de l'épithélioma bronchique, a peut-être été plus longue. D'autre part il n'a jamais présenté de troubles digestifs ni d'ictère et l'atteinte pancréatique a été une découverte d'autopsie. L'absence d'ictère est aisément expliquée par le fait que les nodules métastatiques siègeaient dans la queue du pancréas.

Par contre les caractères communs à nos quatre observations résident dans le fait qu'ils étaient tous porteurs d'une métastase pancréatique d'un cancer à petites cellules dont l'origine broncho-pulmonaire est exclusive.

En résumé : sur les cinq cas de cancers métastatiques du pancréas de la statistique de l'hôpital Saint-Louis :

- trois cas ont évolué cliniquement comme un cancer primitif (observations I-2-3)

- deux cas ont été des découvertes d'autopsie (ovservation n° 4 et observation du Dr. CHOME).

B - LES EPITHELIOMAS GLANDULAIRES

Les deux cas cités dans notre statistique concernent deux malades chez lesquels s'associent un épithélioma glandulaire médiastinal et un épithélioma glandulaire pancréatique. La confrontation des données cliniques permet de soupçonner dans un cas (n° 9216 S.L.) une origine réellement pancréatique et dans l'autre (N° 2925 S.L.) un point de départ bronchique vraisemblable, une pleurésie ayant précédé de plusieurs mois l'apparition d'un ictère.

Malgré les données cliniques, l'examen histologique n'a pas pu apporter de renseignements sur le point de départ de ces adénocarcinomes, et il nous semble difficile d'être affirmatif en raison de la similitude possible que réalisent les adénocarcinomes pancréatiques, primitifs ou secondaires, et bronchiques, primitifs ou secondaires. La difficulté du diagnostic d'origine a été soulignée par LEACH (I4 B) qui dans une étude portant sur 39 cas de cancers primitifs du pancréas en cite trois chez lesquels des images radiologiques médiastinales et hilaires avaient fait porter le diagnostic de cancer primitif des bronches alors qu'ils étaient métastatiques. Dans un cas même la biopsie bronchoscopique était positive.

C - LA PRESENTE STATISTIQUE AMENE PLUSIEURS ORDRES DE REMARQUES

- Nous sommes frappés par le nombre relativement grand de cancers secondaires du pancréas d'origine pulmonaire. Mais il n'existe pas à l'hôpital Saint-Louis de service exclusivement spécialisé en affections pancréatiques, ce qui nous aurait peut être amené à trouver un plus grand nombre de cancers primitifs du pancréas.

- Cette série de cas n'est pas assez considérable pour nous permettre d'en tirer des conclusions générales et de modifier les notions classiques sur la fréquence des cancers primitifs du pancréas avec métastases pulmonaires vis à vis des cancers primitifs du poumon avec métastases au pancréas.

- En dehors du fait que dans trois de nos observations (observations I-2-3) la symptomatologie clinique était pour le moins inhabituelle pour un cancer bronchique, nous devons remarquer que grâce à l'étude histologique nous pouvons être formels sur le siège du cancer primitif. Nous pouvons penser que si au lieu d'un épithélioma à petites cellules typiques il s'était agi par exemple d'un adéno-carcinome pour lequel l'histologie précise difficilement l'origine, la clinique aurait plaidé exclusivement en faveur d'un cancer primitif du pancréas.

Devant un ictère par rétention dû à un cancer de la tête du pancréas auquel s'associent des manifestations thoraciques, les notions classiques font porter le diagnostic de cancer primitif du pancréas avec métastases pulmonaires. Si la fréquence observée dans notre statistique était confirmée, il faudrait également prendre en considération la possibilité du processus opposé, c'est-à-dire néoplasie broncho-pulmonaire primitive avec atteinte pancréatique secondaire. Il est certain qu'en présence d'une association de tumeur maligne pancréatique et bronchique, la discussion sur la localisation primitive et secondaire n'a actuellement qu'un intérêt didactique. Elle pourrait avoir un certain intérêt pratique, notamment au point de vue chirurgical. Avant une intervention radicale sur un cancer du pancréas, faut-il avoir présent à l'esprit la possibilité d'un cancer métastatique, pour l'éliminer,

après avoir exploré les sièges possibles d'un éventuel cancer primitif.

Si cet ouvrage pouvait attirer l'attention sur le cancer secondaire du pancréas, nous aurions le sentiment d'avoir fait oeuvre utile.

oOo

C O N C L U S I O N S

I - Nous rapportons dans ce travail quatre cas de cancers bronchiques à petites cellules avec une métastase principale localisée au pancréas.

- Dans deux observations le tableau clinique est celui d'un cancer primitif du pancréas avec ictère par rétention. Le cancer bronchique n'est découvert qu'à l'autopsie et considéré comme cancer secondaire métastatique. Seul l'examen histologique démontre l'origine bronchique de cette carcinose à l'encontre des données de la clinique et de l'autopsie.

-Dans une troisième observation, des douleurs épigastriques font découvrir des signes de compression duodénale extrinsèque. La survenue d'un ictère par rétention confirme le diagnostic de cancer de la tête du pancréas et l'apparition de signes médiastino-bronchiques démontre la dissémination secondaire. L'autopsie confirme ce diagnostic. Mais l'histologie apporte la preuve de l'origine bronchique du cancer et de sa localisation secondaire au pancréas.

- Dans notre quatrième observation le cancer bronchique a petites cellules est connu et la métastase pancréatique est une découverte d'autopsie.

II - Si en cancérologie il est souvent difficile d'affirmer l'origine d'une tumeur métastatique, il est quelques cas privilégiés où l'histologie est formelle. Une tumeur à petites cellules est toujours métastatique et son origine bronchique est exclusive. C'est pourquoi l'étude histologique a bou-

leversé le diagnostic clinique et autopsique de trois de nos observations.

III - L'étude de la littérature médicale au sujet du cancer secondaire du pancréas montre trois ordres de faits :

- Les différentes statistiques s'accordent à démontrer sa relative rareté.

- Les observations anatomo-cliniques sont rares. Certaines présentent une ou plusieurs analogies avec nos cas. Nous n'avons trouvé qu'une seule observation cliniquement identique aux nôtres.

- Les traités classiques n'accordent souvent qu'une mention de principe au cancer secondaire du pancréas.

IV - L'étude de la statistique de Saint-Louis est surprenante.

Sur trente deux lésions malignes du pancréas nous trouvons : six cas de cancers secondaires par extension proximale (soit I8,7%) et cinq cas de cancers métastatiques dont quatre d'origine bronchique à petites cellules (soit I6,8%).

Deux observations d'adénocarcinomes avec localisation bronchique et pancréatique nous posent un problème difficile à résoudre quant au siège de la tumeur primitive.

V - De l'ensemble de cette étude il ressort :

- que la fréquence du cancer secondaire du pancréas est peut-être plus grande que classiquement admis,

- qu'en réalité certains cancers primitifs du pancréas sont peut-être des cancers secondaires chez lesquels la localisation primitive est passée inaperçue.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

M. J. BERNARD

Vu, le Doyen de la Faculté :

M. L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

REMARQUES :

- Les chiffres entre parenthèses suivis de la lettre B permettent au lecteur de se référer à notre bibliographie.

- Les chiffres entre parenthèses suivis des lettres S.L. indiquent le numéro de classement des examens anatomo-pathologiques de l'hôpital Saint-Louis à Paris.

SALLET J., PERIN M., CHOME J. et ZEITOUN P.
Métastases pancréatiques de l'épithélioma bronchique à petites cellules. A propos de trois observations anatomo-cliniques. Article à paraitre dans la Presse Médicale 1962.

1 - BELL E.T. Carcinoma of the pancreas. A clinical and pathology study of 609 autopsied cases.
Am. J. Path. 33 : 499 1957

2 - BENDA R., FRANCHEL F. et DUPERRAT B.
Cancer pulmonaire à forme de nodules disséminés, secondaire à un cancer du pancréas latent.
Journ. Franç. Med. et Chir. Thor. 2 : 268 1948

3 - CHABROL E., BUSSON A. et SALLET J.
Paralysies oculaires dans un cas de cancer métastatique du pancréas. Bull..Mem. Soc. Med. Hop. Paris 52 : 1339 1936

4 - CHOME J. Métastases des tumeurs épithéliales de la vessie.
Thèse Paris 1953 - FOULON éditeur, Paris 1953

5 - CHOMETTE G. et SIMARD C.
A propos des métastases pancréatiques et péripancréatiques
Arch. Ana. Path. 7 : 57 1958

6 - COSIN L. Brit. J. Surg. 23 : 110 1935

7 - DELARUE J. Le problème biologique du cancer
Masson - Paris 1947

8 - EYSTEIN JENSSEN
A metastatic hypernéphroma to the pancreas
Acta. Chir. Scand. 104 : 177 1952.

9 - GUICHARD A. MAITREPIERRE J. et PUTELAT R.
Les métastases médiastino-pleuro-pulmonaires isolées et prémonitoires du cancer de la tête du pancréas.
Lyon Médical 191-25 1954.

10 - JONES G.W. , CLOVIS N.H.
Melanoma of ampulla of Vater
J.A.M.A..96 : 1682 1931

11 - KIKUTH W. Uber Lungencarcinom
Virc. Arc. 255-107 1925

12 - KISSEL P., LAMY P. , DEBRY G. et LARCAN A.
Les métastases du cancer bronchique à petites cellules
Revue Med. de Nancy 82-1040 1957

13 - KNEELAND FRANTZ V.
Atlas of pathology : tumors of the pancréas 1959

I4 - LEACH W.B. Carcinoma of the pancréas. A clinical and pathologic analysis of 39 autopsied cases.
Am.Journ. of path. 26-333 I950

I5 - LEMOINE J.M., FAUVET J., PIRART A. et DELORD M.
Les cancers bronchiques primitifs à image thoracique normale.
Journ. Franç. de Méd. et Chir. Thor. I4-I2I-I960

I6 - LESCHKE W. Das Bronchialcarcinom - Seine Häufigkeit Métastatierung und Frühdiagnose
Arch. Geschwulstforsch 11 (4) I957

I7 - NICAUD P. et CORCOS A.
Cancer du poumon à petites cellules à métastases multiples ; diagnostic par la biopsie d'une tumeur métastatique de la boite crânienne.
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris n°.29 1937

I8 - NICAUD P. et HAMBURGER M.
Cancer du poumon à petites cellules à métastases multiples sans séméiologie pulmonaire. Anémie pernicieuse après traitement par thorium.
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris N° 29 I937

I9 - PARMENTIER R. et GHILAIN A.
Diabète secondaire à une sclérose pancréatique par métastase d'un adénocarcinome utérin au niveau de la tête du pancréas.
Ann. End. I5-I89 I954

20 - PERAZZO D.L., TARDITI J.L. GIGGLBERGER PM
Forma pancreatica de un carcinoma bronco pulmonar
Prenza Med. Argent. 46 : 580 I959

2I - PROBST R. Die Häufigkeit des Lungencarcinoms
Zt Schrift Krebsforsch 25-43I I927

22 - RAUBER G., LAMY P. et DERBY G.
A propos des formes thoraciques du cancer du pancréas.
Revue Med. de Nancy 83-682 I958

23 - RENAUD C. Cancer bronchique à petites cellules
Thèse Paris I948 (Dactylogr.)

24 - SLOAN L.E. et WHARTON
Cancer of the pancréas
Am. J. Gastroenter. 2I : 44I I954

25 - WILLIS R.A. Spread of tumors in the humain body
BUTTERWORTH - LONDON I952

26 - WILLIS R.A. Pathology of tumors
BUTTERWORTH LONDON I953

oOo

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-90